



Best Available Copy

22 APR 2004 (22-04-2004)

REC'D 05 MAY 2004

WIPO

PCT

REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

HR03/58

SVJEDODŽBA O PRAVU PRVENSTVA PRIORITY CERTIFICATE

Državnom zavodu za intelektualno vlasništvo podnesena je prijava patenta s podacima kako slijedi:
The State Intellectual Property Office received the patent application containing the following indications:

(71) Ime(na) podnositelja prijave ili tvrtka i sjedište: / Name(s) of applicants:

Pliva d.d.
Ulica grada Vukovara 49
10000 Zagreb, HR

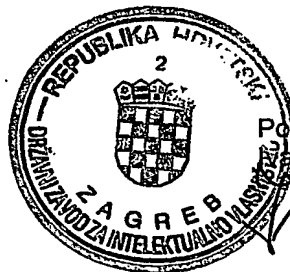
(22) Datum podnošenja prijave patenta: / Date(s) of filing of the application(s): 11.11.2002.

(21) Broj prijave patenta: / Number(s) assigned to the application: P20020885A

(54) Naziv izuma: / Title of the invention:

SUPSTITUIRANI 9a-N-{N'-[4-(SULFONIL)FENILKARBAMOIL]}DERIVATI 9-
DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITROMICINA A I 5-O-DESOZAMINIL-9-
DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITRONOLIDA A

Ovime se potvrđuje da su navedeni podaci kao i prilog istovjetni s izvornikom.
This is to certify that the enclosed data are identical to the original.



Pomoćnik ravnatelja:
Van Sugja, dipl. ing.

Van Sugja

U Zagrebu, 04.12.2002.
Klasa: UP 08/00058
Ur. br.: 559/04-02

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

STA1

Ulica grada Vukovara 78, HR-10000 Zagreb, Hrvatska/Croatia: Tel.

6106-111. 6106-105 (Osoblje/Staff)

Fax: (+385 1) 6112-017; E-pošta/E-mail: ipo.crdaua@patent.tel.hr

(Receiving Office), 6112-035 (InfoPat).

SUPSTITUIRANI 9a-N-{N'-[4-(SULFONIL)FENILKARBAMOIL]} DERIVATI 9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITROMICINA A I 5-O-DESOZAMINIL-9-DEOKSO-9-DIHIDRO-9a-AZA-9a-HOMOERITRONOLIDA A

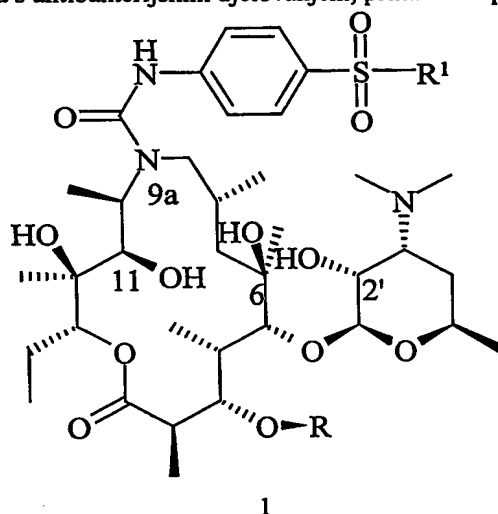
OPIS IZUMA

Oblast tehnike u koju izum spada

Int. Cl. C 07 H 17/08, A 61 K 31/71

Tehnički problem

Izum se odnosi na supstituirane 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilkarbamoi]} derivate 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A, nove polusintetske makrolidne antibiotike iz reda azalida s antibakterijskim djelovanjem, prikazane općom formulom 1,



gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, a R¹ ima značenje Cl ili amino, fenilamino, 2-piridilamino, 3,4-dimetil-5-izoksazolilamino odnosno 5-metil-3-izoksazolilamino grupe, na njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, na postupak za njihovo dobivanje, na postupak za pripremu farmaceutskih kompozicija, kao i na upotrebu dobivenih farmaceutskih kompozicija za sterilizaciju soba i medicinske opreme i kao antibakterijsko sredstvo za zaštitu zidova i drvenine.

Stanje tehnike

Eritromicin A je makrolidni antibiotik čiju strukturu karakterizira 14-člani makrolaktonski prsten s karbonilnom grupom u C-9 položaju. Otkrio ga je McGuire 1952. godine [*Antibiot. Chemother.*, 2 (1952) 281], pa se već više od 40 godina smatra sigurnim i djelotvornim antimikrobnim sredstvom u liječenju bolesti izazvanih gram-pozitivnim i nekim gram-negativnim mikroorganizmima. Međutim, u kiseloj sredini lako prelazi u anhidroeritromicin A, inaktivni C-6/C-12 metabolit spiroketalne strukture [P. Kurath i sur., *Experientia* 27 (1971) 362]. Poznato je, da se spirociklizacija aglikonskog prstena eritromicina A uspješno inhibira kemijskom transformacijom C-9 ketona, odnosno hidroksilnih skupina u C-6 i/ili C-12 položaju. Oksimiranjem C-9 ketona [S. Đokić i sur., *Tetrahedron Lett.* 1967: 1945], a zatim modifikacijom dobivenog 9(E)-oksima u 9-[O-(2-metoksietoksi)metiloksim]eritromicina A (ROKSITROMICIN) [G. S. Ambrieres, Fr. pat. 2,473,525 od 1981] ili 9(S)-eritromicilamina [R. S. Egan i sur., *J. Org. Chem.* 39 (1974) 2492], odnosno njegova kompleksnijeg oksazinskog derivata, 9-deokso-11-{imino-[2-(2-metoksietoksi)etiliden]oksi} -9(S)-eritromicina A (DIRITROMICIN) [P. Lugar i sur., *J. Crist. Mol. Struct.* 9 (1979) 329], sintetizirani su novi polusintetski makrolidi, čija je osnovna karakteristika uz veći stabilitet u kiseloj sredini, bolja farmakokinetika i dug biološki poluživot u odnosu na matični antibiotik, eritromicin A. Treći put za modifikaciju C-9 ketona koristi Beckmannovo pregrađivanje 9(E)-oksima i redukciju dobivenog imino etera [G. Kobrehel i sur., US pat. 4,328,334 od 1982.] u 11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A (9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicin A) uz proširenje 14-članog ketolaktonskog u 15-člani azalaktonski prsten. Reduktivnim N-metiliranjem 9a-amino grupe po Eschweiler-Clarkovom postupku [G. Kobrehel i sur., BE pat. 892,397 od 1982.] ili preliminarnom zaštitom amino grupe prevođenjem u odgovarajuće N-okside, a zatim alkiliranjem i redukcijom [G. M. Bright i sur., U.S. Pat., 4,474,768 od 1984.],

sintetiziran je N-metil-11-aza-10-deokso-10-dihidroeritromicin A (9-deokso-9-dihidro-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A, AZITROMICIN), prototip azalidnih antibiotika, kojeg uz širok antimikrobni spektar, uključujući gram-negativne bakterije i intracelularne mikroorganizme, karakterizira specifičan mehanizam transporta do mjesta primjene, dug biološki poluživot te kratko vrijeme terapije. U EP 0 316 128 [G. M. Bright i sur.] opisani su novi 9a-alil i 9a-propargil derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A, a u US pat. 4,492,688 od 1985. [G. M. Bright i sur.] sinteze i antibakterijska aktivnost odgovarajućih cikličkih etera. Nadalje opisani su sinteza i spektar djelovanja novih 9a, 11-cikličkih karbamata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-11-deoksi-9a-homoeritromicina A i njihovih O-metil derivata [G. Kobrehel i sur., *J. Antibiot.* 46 (1993) 1239-1245].

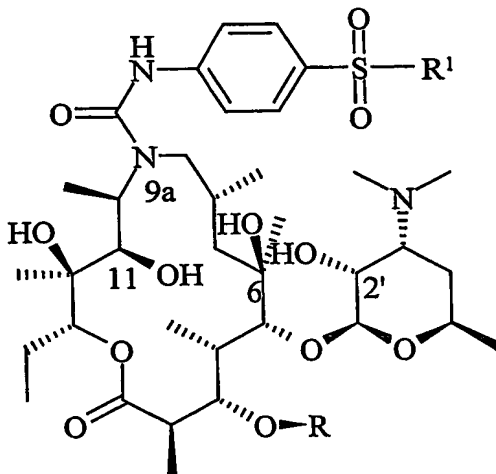
Reakcijom 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A s izocijanatima, odnosno izotiocijanatima [N. Kujundžić i sur., Hr. pat. 931480, od 1993.] dobiveni su 9a-N-(N'-karbamoil) i 9a-N-(N'-tiokarbamoil) derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A s određenom antibakterijskom aktivnošću.

Prema poznatom i utvrđenom stanju tehnike 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilkarbamoil]} derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, postupak za njihovo dobivanje, te metode priprave i upotrebe kao farmaceutskih preparata, nisu do sada opisani.

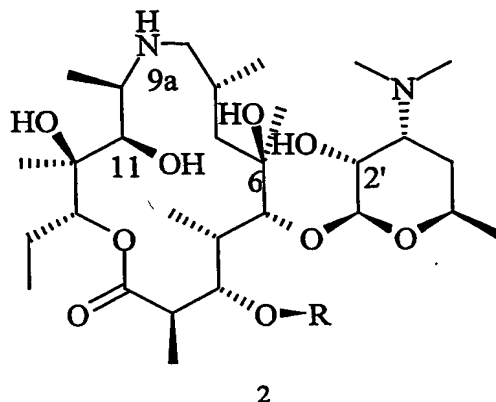
Ustanovljeno je, što predstavlja predmet ovog izuma, da se 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilkarbamoil]} derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A, novi polusintetski makrolidni antibiotici iz reda azalida, i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama, mogu pripremiti reakcijom 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A s 4-(klorsulfonil)fenilizocijanatom i reakcijom dobivenih 9a-N-[N'-(4-klorsulfonil)fenilkarbamoil]} derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A s amonijakom ili aminima, odnosno po potrebi reakcijom dobivenih 9a-N-[N'-(4-sulfonil)fenilkarbamoil]} derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A s anorganskim ili organskim kiselinama.

Opis tehničkog problema s primjerima

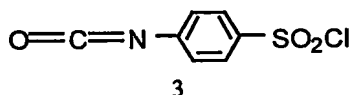
Nađeno je da se novi supstituirani 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilkarbamoil]} derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1,



gdje R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, a R' ima značenje Cl mogu pripremiti reakcijom 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 2,



gdje R ima značenje H ili kladinozilne grupe, s 4-(klorsulfonil)fenilizocijanatom formule 3,



nakon čega se dobiju spojevi opće formule 1, u kojoj R ima prije navedeno značenje, a R¹ ima značenje Cl, odnosno reakcijom spojeva opće formule 1, u kojoj R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka, a R¹ ima značenje Cl, s amonijakom i aminima opće formule 4,



u kojoj R² ima značenje H ili fenilnog, 2-piridilnog, 3,4-dimetil-5-izoksazolilnog i 5-metil-3-izoksazolilnog ostatka, u toluenu, ksilenu ili nekom drugom aprotičnom otapalu, pri temperaturi reakcijske smjese od 0° do 110°C kroz vrijeme od 5 minuta do 5 sati.

Farmaceutski prihvatljive adicione soli, koje su također predmet ovog izuma, dobivaju se reakcijom supstituiranih 9a-N-[N'-(p-aminosulfonilfenilkarbamoi)] derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1, s najmanje ekvimolarnom količinom odgovarajuće anorganske ili organske kiseline, kao što su solna, jodovodična, sumporna, fosforna, octena, trifluorocetna, propionska, benzojeva, benzensulfonska, metansulfonska, laurilsulfonska, stearinska, palmitinska, jantarna, etiljantarna, laktobionska, oksalna, salicilna i slična kiselina, reakcijom u inernom otapalu. Adicione soli izoliraju se otparavanjem otapala ili alternativno filtracijom nakon spontanog taloženja, ili taloženjem dodatkom nepolarnog kootapala.

Supstituirani 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilkarbamoi]} derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1 i njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama posjeduju *in vitro* antibakterijsku aktivnost.

Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK;mg/l), kao pokazatelj antimikrobne aktivnosti spojeva *in vitro*, određena je metodom dilucije na mikrotitarskim pločama, prema preporučenim protokolima National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, M7-A2). Spojevi su testirani u rasponu koncentracija od 64 do 0,05 mg/l.

Spojevi su testirani na grupi gram negativnih sojeva (*H. influenzae*, *E. coli*, *E. faecalis*, *M. catarrhalis*) i gram pozitivnih sojeva (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*).

Tako su na primjer, minimalne inhibitorne koncentracije supstancija iz Primjera 3-7 na *Streptococcus pneumoniae* iznosile 0,5 do 8,0 mg/l, a na sojeve *Streptococcus pyogenes* 2 do 8 mg/l. Spojevi iz Primjera 3 i 4 pokazali su antimikrobnu aktivnost na sojevima *S. pyogenes* inducibilne rezistencije (MIK 2 mg/l). Na sojevima *S. pyogenes* sa intrinzičnom rezistencijom na makrolide, linkozamide i streptogramine (iMLS), MIK vrijednosti kretale su se od 2 do 4 mg/l. Prema tome, supstancije iz primjera 3 do 7 mogu imati potencijalnu uporabu kao sredstva za sterilizaciju npr. soba i medicinskih instrumenata i kao antibakterijsko sredstvo npr. za zaštitu zidova i drvenine.

Postupak pripreme spojeva, koji su predmet ovog izuma, ilustriran je sljedećim primjerima koji ni u čemu ne ograničavaju širinu izuma.

Primjer 1

5 9-Deokso-9-dihidro-9a-N-{{[4-(klorsulfonil)fenil]karbamoil}}-9a-aza-9a-homoeritromicin A

U 30,0 ml suhog toluena otopi se 1,35 g (0,00184 mol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i u nastalu otopinu ohlađenu na 0° - 5°C doda se 0,40 g (0,00184 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata. Nakon jednog sata miješanja pri navedenoj temperaturi reakcijska se smjesa upari do suha i kao takva ili kao toluenska otopina koristi za daljnju sintezu. Izolacija čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-{{[4-(klorsulfonil)fenil]karbamoil}}-9a-aza-9a-homoeritromicina A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u metilen-kloridu kao otapalu.

MS (ES⁺) m/z = 952.

15 Primjer 2

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{{[4-(klorsulfonil)fenil]karbamoil}}-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 30,0 ml suhog toluena otopi se 1,15 g (0,002 mol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A i u nastalu otopinu ohlađenu na 0° - 5°C doda se 0,43 g (0,002 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata. Nakon jednog sata miješanja pri navedenoj temperaturi reakcijska se smjesa upari do suha i kao takva ili kao toluenska otopina koristi za daljnju sintezu. Izolacija čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{{[4-(klorsulfonil)fenil]karbamoil}}-9a-aza-9a-homoeritronolida A provodi se kromatografijom preko stupca silikagela u metilen-kloridu kao otapalu.

MS (ES⁺) m/z = 794.

25

Primjer 3

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-{{[4-(aminosulfonil)fenil]karbamoil}}-9a-aza-9a-homoeritromicin A

Otopina od 1,35 g (0,00184 mol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 0,40 g (0,00184 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata u 30,0 ml suhog toluena miješa se pri temperaturi 0°-5°C oko 1 sat. Nakon toga doda se 5,0 ml (4,55 g; 0,0615 mol) 23,0 %-tne vodene otopine amonijaka i nastala reakcijska smjesa nastavi se miješati pri sobnoj temperaturi narednih 30 minuta. Izlučeni se kristali odsiše, operu dvaput sa po 15,0 ml toluena i suše.

Dobije se 1,50 g 9-deokso-9-dihidro-9a-N-{{[4-(aminosulfonil)fenil]karbamoil}}-9a-aza-9a-homoeritromicina A. Uzorak za analizu pročisti se kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala kloroform : metanol = 9:1.

35

IR (KBr)/cm⁻¹ = 1727, 1638, 1593, 1552, 1126, 1013.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃/δ) = 4,41 (1H, H-1'), 4,76 (1H, H-1''), 4,00 (1H, H-3), 3,41 (1H, H-5), 3,20 (3H, 3''-OCH₃), 2,89 (1H, 4''), 2,50 (6H, 3'-N'(CH₃)₂), 2,26 (1H, H-2''a), 1,51 (1H, H-2''b), 1,29 (1H, H-8), 0,96 (3H, 10-CH₃), 0,89 (3H 4-CH₃), 0,80 (3H, H-15).

¹³C NMR (500 MHz; CDCl₃/δ) = 175,6 (C-1), 155,5 (9a-NCONH), 101,9 (C-1'), 95,2 (C-1''), 84,1 (C-5), 78,3 (C-3), 48,8 (3''-OCH₃), 44,5 (C-2), 27,6 (C-8), 19,9 (8-CH₃), 9,2 (10-CH₃), 11,1 (C-15).

MS (ES⁺) m/z (%) = 933

45

Primjer 4

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-{{N'-[4-(fenilaminosulfonil)fenil]karbamoil}}-9a-aza-9a-homoeritromicin A

Otopina od 1,35 g (0,00184 mol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 0,40 g (0,00184 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata u 30,0 ml suhog toluena miješa se pri sobnoj temperaturi oko 1 sat. Nakon toga doda se 1,0 ml (0,11 mol) anilina i nastala reakcijska smjesa nastavi se miješati pri istoj temperaturi narednih sat vremena. Nakon toga otapalo se odekantira, a iz zaostalog uljastog taloga, kromatografijom preko stupca silikagela u sistemu otapala metilen-klorid:metanol = 9:1 izolira 0,80 g čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-{{N'-[4-(fenilaminosulfonil)fenil]karbamoil}}-9a-aza-9a-homoeritromicina A.

55

IR (KBr)/cm⁻¹ = 1727, 1638, 1593, 1552, 1126, 1013.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃/δ) = 4,45 (1H, H-1'), 4,76 (1H, H-1''), 4,01 (1H, H-3), 3,38 (1H, H-5), 3,22 (3H, 3''-OCH₃), 2,90 (1H, 4''), 2,50 (6H, 3'-N'(CH₃)₂), 2,26 (1H, H-2''a), 1,52 (1H, H-2''b), 1,27 (1H, H-8), 0,90 (3H, 10-CH₃), 0,89 (3H 4-CH₃), 0,79 (3H, H-15).

60

^{13}C NMR (500 MHz; CDCl_3/δ) = 179,0 (C-1), 155 (9a-NCONH), 103,8 (C-1'), 95,8 (C-1''), 84,7 (C-5), 79,0 (C-3), 50,0 (3''-OCH₃), 46,5 (C-2), 27,9 (C-8), 20,4 (8-CH₃), 9,2 (10-CH₃), 11,3 (C-15).

5 MS (ES^+) m/z (%) = 1009.

Primjer 5

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(2-piridilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicin A

10 Otopina od 1,35 g (0,00184 mol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 0,40 g (0,00184 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata u 30,0 ml suhog toluena miješa se pri sobnoj temperaturi oko 1 sat. Nakon toga doda se 0,70 g (0,0052 mol) 2-aminopiridina i nastala se reakcijska smjesa miješa oko 2 sata pri temperaturi od oko 50 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na sobnu temperaturu izlučeni se kristali odsišu, te propuste kroz stupac silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 7:3.

15 Dobije se 0,50 g čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(2-piridilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A.

IR (KBr)/cm⁻¹ = 1727, 1638, 1593, 1552, 1126, 1013.

^1H NMR (500 MHz; CDCl_3/δ) = 4,41 (1H, H-1'), 4,75 (1H, H-1''), 4,00 (1H, H-3), 3,38 (1H, H-5), 3,21 (3H, 3''-OCH₃), 2,89 (1H, 4''), 2,50 (6H, 3'-N'(CH₃)₂), 2,27 (1H, H-2''a), 1,48 (1H, H-2''b), 1,27 (1H, H-8), 0,89 (3H, 10-CH₃), 0,88 (3H 4-CH₃), 0,79 (3H, H-15).

^{13}C NMR (500 MHz; CDCl_3/δ) = 175,6 (C-1), 155,4 (9a-NCONH), 101,9 (C-1'), 95,1 (C-1''), 84,0 (C-5), 78,1 (C-3), 48,8 (3''-OCH₃), 46,5 (C-2), 27,6 (C-8), 19,9 (8-CH₃), 9,1 (10-CH₃), 11,1 (C-15).

MS (ES^+) m/z (%) = 1014.

25

Primjer 6

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(3,4-dimetil-5-izoksazolilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicin A

30 Otopina od 1,35 g (0,00184 mol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 0,40 g (0,00184 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata u 30,0 ml suhog ksilena miješa se pri sobnoj temperaturi oko 1 sat. Nakon toga doda se 0,41 g (0,00367 mol) 5-amino-3,4-dimetilizoksazola i nastala reakcijska smjesa miješa pri temperaturi od oko 40 °C naredna 3 sata. Nakon hlađenja reakcijske smjese na sobnu temperaturu izlučeni se kristali odsišu, operu s 10,0 ml ksilena i suše pod sniženim tlakom pri temperaturi od oko 40°C do konstantne težine. Dobije se 1,8 g bijelih kristala

35 9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(3,4-dimetil-5-izoksazolilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A.

MS (ES^+) m/z (%) = 1028.

Primjer 7

9-Deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(5-metil-3-izoksazolilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicin A

Otopina od 1,35 g (0,00184 mol) 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 0,40 g (0,00184 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata u 30,0 ml suhog toluena miješa se pri temperaturi 5°-10°C oko 1 sat. Nakon toga doda se 0,36 g (0,00367 mol) 3-amino-5-metilizoksazola i nastala reakcijska smjesa nastavi miješati naredni 1 sat pri sobnoj temperaturi. Izlučeni se kristali odsišu, operu s 10,0 ml toluena i propuste kroz kolonu sa silikagelom u sistemu otapala metilen-klorid : metanol = 8:2.

45 Dobije se 0,40 g čistog 9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(5-metil-3-izoksazolilaminosulfonil)- fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritromicina A.

^1H NMR (500 MHz; CDCl_3/δ) = 4,42 (1H, H-1'), 4,75 (1H, H-1''), 4,01 (1H, H-3), 3,39 (1H, H-5), 3,20 (3H, 3''-OCH₃), 2,89 (1H, 4''), 2,50 (6H, 3'-N'(CH₃)₂), 2,24 (1H, H-2''a), 1,48 (1H, H-2''b), 1,28 (1H, H-8), 0,90 (3H, 10-CH₃), 0,87 (3H 4-CH₃), 0,79 (3H, H-15).

^{13}C NMR (500 MHz; CDCl_3/δ) = 175,8 (C-1), 155,6 (9a-NCONH), 101,7 (C-1'), 95,8 (C-1''), 84,0 (C-5), 78,3 (C-3), 48,9 (3''-OCH₃), 45 (C-2), 27,8 (C-8), 20,2 (8-CH₃), 9 (10-CH₃), 11,3 (C-15).

55 MS (ES^+) m/z (%) = 1014.

Primjer 8

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(aminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 30,0 ml suhog toluena otopi se 1,15 g (0,002 mol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A i u nastalu otopinu ohlađenu na 0°-5°C doda se 0,43 g (0,002 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata. Nakon 1 sat miješanja pri navedenoj temperaturi, u reakcijsku se smjesu doda 5,0 ml (4,55 g; 0,0615 mol) 23,0 %-tne otopine amonijaka i nastavi s miješanjem narednih 30 minuta. Izlučeni se kristali odsiše, operu s 15,0 ml toluena i propuste kroz stupac silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

Dobije se 0,60 g čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(aminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronolida A.

¹H NMR (500 MHz; piridin/δ) = 8,16, 7,93, 7,93, 7,5 (1H, fenilni), 5,60 (1H, H-13), 5,1 (1H, H-1'), 4,41 (1H, H-5), 4,30 (1H, H-3), 3,61 (1H, H-5'), 3,49 (1H, H-2'), 3,02 (1H, H-2), 2,61 (1H, H-3'), 2,21 (6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,36 (1H, H-14a), 1,70 (1H, H-4'a), 1,87 (1H, H-14b), 1,69 (1H, H-4) 1,52 (1H, H-4'b), 1,58 (3H, 2-CH₃), 1,01 (3H, H-15).

¹³C NMR (500 MHz; piridin/δ) = 178 (C-1), 156,7 (NHCONH), 144,8, (fenil.), 133,2 (fenil.), 131,5, 129,3, 127,6, 115,3, (CH, fenil.), 103,3 (C-1'), 75,0 (C-13), 75,4 (C-3), 69,9 (C-5'), 69,2 (C-2') 68,0 (C-5), 65,4 (C-3') 45,6 (C-2), 40,3 (3'-N(CH₃)₂), 39,1 (C-4), 23,2 (C-14), 29,2 (C-4'), 16,7 (2-CH₃), 11,4 (C-15).

MS (ES⁺) m/z (%) = 775.

Primjer 9

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(fenilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 30,0 ml suhog ksilena otopi se 1,15 g (0,002 mol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A i u nastalu otopinu ohlađenu na 0°- 5 °C doda se 0,43 g (0,002 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata. Nakon 1 sat miješanja pri navedenoj temperaturi u reakcijsku se smjesu doda 0,4 ml (0,41 g; 0,0044 mol) anilina i nastavi s miješanjem pri sobnoj temperaturi naredni 1 sat. Izlučeni se kristali odsiše, operu s 10,0 ml ksilena i propuste kroz stupac silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

Dobije se oko 0,70 g 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(fenilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronolida A.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃/δ) = 4,35 (1H, H-1'), 3,86 (1H, H-3), 3,57 (1H, H-5'), 3,31 (1H, H-2'), 2,67 (1H, H-2), 2,5 (1H, H-3'), 2,30 (6H, 3'-N(CH₃)₂), 1,96 (1H, H-14a), 1,70 (1H, H-4'a), 1,56 (1H, H-14b), 1,30 (1H, H-4'b), 0,93 (3H, H-15).

¹³C NMR (500 MHz; CDCl₃/δ) = 175,8 (C-1), 105,3 (C-1'), 75,4 (C-3), 69,8 (C-5'), 68,9 (C-2') 64,6 (C-3') 44,7 (C-2), 39,6 (3'-N(CH₃)₂), 20,9 (C-14), 29,8 (C-4'), 10,4 (C-15).

MS (ES⁺) m/z (%) = 851.

Primjer 10

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(2-piridilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 30,0 ml suhog toluena otopi se 1,15 g (0,002 mol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A i u nastalu otopinu ohlađenu na 5°-10°C doda se 0,43 g (0,002 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata. Nakon 1 sat miješanja pri temperaturi 5°-10°C u reakcijsku se smjesu doda 0,40 g (0,0042 mol) 2-aminopiridina i nastavi s miješanjem pri temperaturi 25° - -30°C naredni 1 sat. Izlučeni se kristali odsiše, operu s 10,0 ml toluena i propuste kroz stupac silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5.

Dobije se oko 0,80 g 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(2-piridilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronolida A.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃/δ) = 8,30, 7,64 7,38, 7,64 (1H, aminopiridin), 4,34 (1H, H-1'), 3,84 (1H, H-3), 3,58 (1H, H-5'), 3,31 (1H, H-2'), 2,63 (1H, H-2), 2,6 (1H, H-3'), 2,29 (6H, 3'-N(CH₃)₂), 1,94 (1H, H-14a), 1,71 (1H, H-4'a), 1,55 (1H, H-14b), 1,29 (1H, H-4'b), 0,92 (3H, H-15).

¹³C NMR (500 MHz; CDCl₃/δ) = 141,5, 140,8, 114,5, 114,1 (aminopiridin), 105,4 (C-1'), 75,3 (C-3), 69,9 (C-5'), 68,9 (C-2') 64,6 (C-3') 44,7 (C-2), 39,6 (3'-N(CH₃)₂), 20,9 (C-14), 29,9 (C-4'), 10,4 (C-15).

MS (ES⁺) m/z (%) = 852.

Primjer 11

5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(3,4-dimetil-5-izoksazolilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronolid A

U 30,0 ml suhog toluena otopi se 1,15 g (0,002 mol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A i u nastalu otopinu pri sobnoj temperaturi doda se 0,43 g (0,002 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata. Nakon 1 sat miješanja pri sobnoj temperaturi doda se 0,45 g (0,004 mol) 5-amino-3,4-dimetilizoksazola i nastavi miješanje pri istoj temperaturi naredni 1 sat. Izlučeni se kristali odsišu i operu s 10,0 ml toluena. Dobije se 0,75 g 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(3,4-dimetil-5-izoksazolilaminosulfonil)fenil]karbamoil}-9a-aza-9a-homo-eritronolida A.

MS (ES⁺) m/z (%) = 870.

10 Primjer 12

5-O-Desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(5-metil-3-izoksazolilaminosulfonil)fenil]-karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronolid A

15 U 30,0 ml suhog toluena otopi se 1,15 g (0,002 mol) 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A i u nastalu otopinu pri sobnoj temperaturi doda se 0,43 g (0,002 mol) 4-(klorsulfonil)fenilizocijanata. Nakon 1 sat miješanja na prije navedenoj temperaturi doda se 0,39 g (0,004 mol) 3-amino-5-metilizoksazola i nastavi miješanje pri temperaturi od oko 40 °C naredni sat vremena. Izlučeni se kristali odsišu, operu s 10,0 ml toluena i propuste kroz stupac silikagela u sistemu otapala metilen-klorid : metanol : amonijak = 90 : 9 : 1,5. Dobije se 0,70 g čistog 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-N-{N'-[4-(5-metil-3-izoksazolil-aminosulfonil)fenil]-karbamoil}-9a-aza-9a-homoeritronolida A.

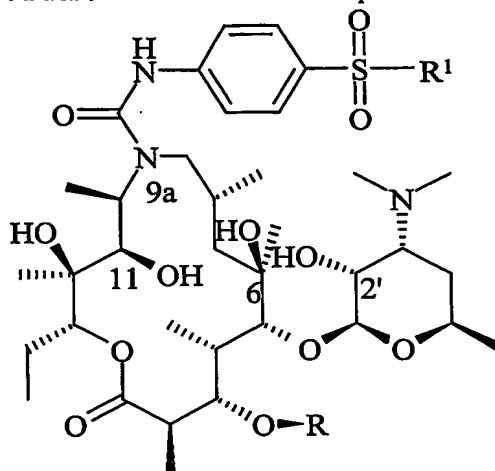
¹H NMR (500 MHz; CDCl₃/δ) = 4,36 (1H, H-1'), 3,87 (1H, H-3), 3,56 (1H, H-5'), 3,32 (1H, H-2'), 2,65 (1H, H-2), 2,48 (1H, H-3'), 2,32 (6H, 3'-N(CH₃)₂), 1,95 (1H, H-14a), 1,70 (1H, H-4'a), 1,55 (1H, H-14b), 1,30 (1H, H-4'b), 0,90 (3H, H-15).

25 ¹³C NMR (500 MHz; CDCl₃/δ) = 105,6 (C-1'), 74,6 (C-3), 69 (C-5'), 69,3 (C-2') 64,6 (C-3') 44 (C-2), 40,1 (3'-N(CH₃)₂), 21,4 (C-14), 30,2 (C-4'), 10,8 (C-15).

30 MS (ES⁺) m/z (%) = 856.

PATENTNI ZAHTEJEVI

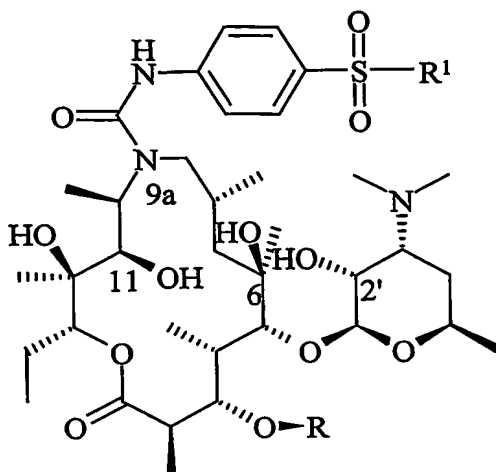
1. Supstituirani 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenilkarbamoil]} derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1,



1

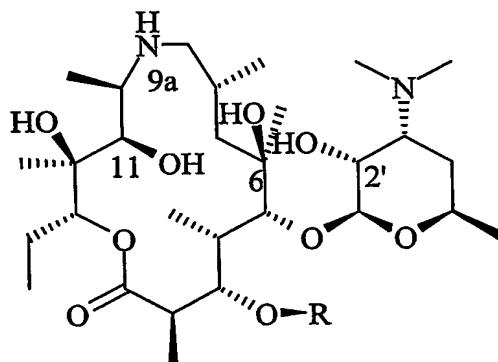
gdje R¹ ima značenje klor ili amino, fenilamino, 2-piridilamino, 3,4-dimetil-5-izoksazolilamino i 5-metil-3-izoksazolilamino grupe, a R ima značenje H ili kladinozilnog ostatka i na njihove farmaceutski prihvatljive adicione soli s anorganskim ili organskim kiselinama.

2. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje Cl, a R ima značenje kladinozilnog ostatka.
3. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje Cl grupe, a R ima značenje H.
4. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje amino grupe, a R ima značenje kladinozilnog ostatka.
5. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje fenilamino grupe, a R ima značenje kladinozilnog ostatka.
6. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje 2-piridilamino grupe, a R ima značenje kladinozilnog ostatka.
7. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje 3,4-dimetil-5-oksazolilamino grupe, a R ima značenje kladinozilnog ostatka.
8. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje 5-metil-3-izoksazolilamino grupe, a R ima značenje kladinozilnog ostatka.
9. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje amino grupe, a R ima značenje H.
10. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje fenilamino grupe, a R ima značenje H.
11. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje 2-piridilamino grupe, a R ima značenje H.
12. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje 3,4-dimetil-5-izoksazolilnog ostatka, a R ima značenje H.
13. Supstanciju prema zahtjevu 1, naznačenu time, da R¹ ima značenje 5-metil-3-izoksazolilnog ostatka, a R ima značenje H.
14. Postupak za pripravu supstituiranih 9a-N-{N'-[4-(sulfonil)fenil]karbamoil} derivata 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1,



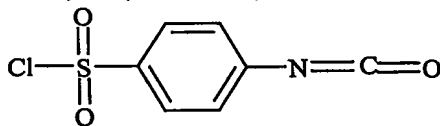
1

gdje R^1 ima značenje klor, amino, fenilamino, 2-piridilamino, 3,4-dimetil-5-izoksazolilamino i 5-metil-3-izoksazolilamino grupe, a R ima značenje H ili kladionozilnog ostatka, naznačen time, da se 9a-N-{N'-[4-(klorosulfonyl)fenil]karbamoyl} derivati 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 1, gdje R^1 ima značenje Cl grupe, a R ima značenje H ili kladionozilnog ostatka, koji se mogu pripremiti reakcijom 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A ili 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A opće formule 2,



2

gdje R predstavlja H ili kladionozilni ostatak, s 4-(klorosulfonyl)fenilizocijanatom formule 3,



3

podvrgnu reakciji s aminima opće formule 4,



4

gdje R^2 ima značenje H ili fenilnog, 2-piridilnog, 3,4-dimetil-5-izoksazolilnog i 5-metil-3-izoksazolilnog ostatka, u toluenu, ksilenu ili nekom drugom aprotičnom otapalu, pri temperaturi od 0 ° do 110 °C, a zatim po potrebi reakciji s anorganskim ili organskim kiselinama.

15. Farmaceutska kompozicija, naznačena time, da uključuje farmaceutski prihvatljiv nosač i antibakterijsku učinkovitu količinu supstancija naznačenih prema patentnom zahtjevu 1.
16. Supstancije prema bilo kojem od zahtjeva 1-13, naznačen time, da se koristi se kao sredstvo za sterilizaciju soba i medicinskih instrumenata, i kao antibakterijsko sredstvo za zaštitu zidova i drvenine.